

525001

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. März 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/017963 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/4184**,  
31/4535, 31/5377, C07D 413/14, 409/14, 409/04, 413/12,  
413/12

(DE). BARNES, Christopher [GB/DE]; Sperberstrasse  
109A, 65812 Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007180

(74) Anwalt: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Str.  
250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Juli 2003 (04.07.2003)

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: *20 Feb 05*  
102 38 002.3 20. August 2002 (20.08.2002) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DORSCH, Dieter**  
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17a, 64372 Ober-Ram-  
stadt (DE). **CEZANNE, Bertram** [DE/DE]; Bahnhof-  
strasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **MEDERSKI,**  
**Werner** [DE/DE]; Katzenellnbogenweg 1, 64673 Zwin-  
genberg (DE). **TSAKLAKIDIS, Christos** [GR/DE];  
Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). **GLEITZ,**  
**Johannes** [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt

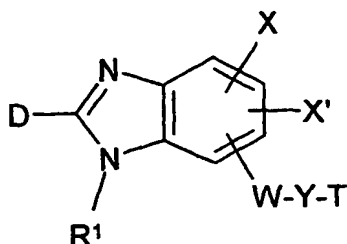
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: BENZIMIDAZOLDERIVATE



(I)

(57) **Abstract**: The invention concerns compounds of formula (I),  
wherein: D, X, X', W, Y, T and R<sup>1</sup> are such as defined in Claim 1. Said  
compounds are inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used  
for preventing and/or treating thromboembolic diseases and for treating  
tumors.

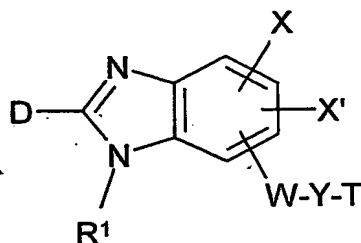
(57) **Zusammenfassung**: Neue verbindungen der formel I Worin D, X,  
X', W, Y, T und R<sup>1</sup> die in patentanspruch 1 angegebene Bedeutung ha-  
ben, Sind inhibatoren des koagulationsfaktors Xa und können zur Pro-  
phylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und

zur Behandlung von tumoren eingesetzt werden.

WO 2004/017963 A1

## Benzimidazolderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $OR^2$ ,  $N(R^2)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^2$  oder  $CON(R^2)_2$  substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

X, X' jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A,  $OR^2$ ,  $N(R^2)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^2$  oder  $CON(R^2)_2$ ,

$R^1$  H oder A,

$R^2$  H, A,  $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ,  $-[C(R^1)_2]_n-Het'$ ,  $-[C(R^1)_2]_n-Cycloalkyl$ ,  $-[C(R^1)_2]_n-N(R^1)_2$  oder  $-[C(R^1)_2]_n-OR^1$ ,

W  $-[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,  $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_n-$ ,

$-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_n-$ ,  $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,

$-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,

$-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,

$-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$  oder

$-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4

N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NR^2$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-NO_2$ ,  $=NOR^2$ ,

=NCOR<sup>2</sup>, =NCOOR<sup>2</sup>, =NOCOR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, Hal, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,  
 -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup> und/oder S(O)<sub>m</sub>A  
 substituiert sein kann,

5 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin  
 eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder  
 durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F  
 ersetzt sein können,

10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
 OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA,  
 NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A,  
 -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup> oder -O-[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>2</sup> substituiertes

15 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
 OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup>, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>COA, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>A,  
 COR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>1</sup> oder -O-[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-  
 COOR<sup>1</sup> substituiertes Phenyl,

20 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-  
 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
 25 Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-  
 Het', -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl,

-[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,

-[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

-[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

30 -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>m</sub>A  
 substituiert sein kann,

Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-  
 35 Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch

Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup>, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>COA, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,

5 Hal F, Cl, Br oder I,  
m 0, 1 oder 2,  
n 0, 1 oder 2,  
o 1, 2 oder 3

bedeuten,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

20 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose,  
25 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

35 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515

oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben. Pyrazolderivate kennt man aus WO 01/29006 oder aus WO 02/24690.

Der antithrombotische und antikoagülierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T. Taniguchi und  
10 N.R. Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen  
15 Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;  
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);  
B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);  
20 M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur  
25 Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle  
30 Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller  
35 Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.



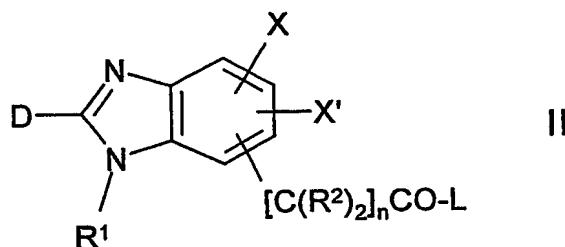
Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-22 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,  
worin  
W  $-[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]-$  bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, D, X, X' und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

mit einer Verbindung der Formel III



III

5

worin

$Z'$   $NHR^2[C(R^2)_2]_n$  bedeutet

und  $R^2$ ,  $Y$ ,  $T$  und  $n$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

b) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $T$  in einen anderen Rest  $T$  umwandelt,

15

indem man beispielsweise

20

i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,

ii) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,

und/oder

25

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

35

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

5 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

10 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

20

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

25 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, W, X, X', Y, T und R<sup>1</sup> die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Es bedeuten nachstehend:

30

Ac	Acetyl
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
35 DCM	Dichlormethan

	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
	EE	Essigester
5	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
10	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	OBu	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
15	OMe	Methylester
	OEt	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
	TFA	Trifluoressigsäure
20	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4,  
 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin  
 25 Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner  
 auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,  
 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,  
 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-  
 30 propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter  
 bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
 Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,  
 35 sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder  
 1,1,1-Trifluorethyl.

Alkoxy bedeutet vorzugsweise z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Trifluormethoxy oder Cyclopentoxy.

5

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

10

R<sup>1</sup> bedeutet H oder A, wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet. R<sup>1</sup> bedeutet insbesondere H.

15

20 COR<sup>2</sup> bedeutet z.B. CHO oder -COA.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

25

"Mehrfach" substituiert bedeutet ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach substituiert.

30

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, COH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup> oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-COOR<sup>2</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

35

$R^2$  bedeutet vorzugsweise H, A oder  $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ; besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Phenyl oder Benzyl.

5 Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^1$ ,  $CON(R^1)_2$ ,  $NR^1COA$ ,  $NR^1CON(R^1)_2$ ,  $NR^1SO_2A$ ,  $COR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $S(O)_m A$ ,  $-[C(R^1)_2]_n-COOR^1$  oder  $-O-[C(R^1)_2]_n-COOR^1$  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  
10 weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido,  
15 Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

20  $Ar'$  hat die bevorzugten Bedeutungen wie Ar.  $Ar'$  bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.

25 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1-  
30 oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-,  
35 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-,

4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-,  
5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-,  
3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-,  
4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder  
6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter  
bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothia-  
diazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert  
sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl,  
2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxo-  
lan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-  
pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrroli-  
dyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder  
-5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-  
oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-,  
2-, 3- oder 4-Piperidyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -  
4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-  
oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-  
Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl,  
1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-,  
6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-  
Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl,  
3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-  
benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-  
Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-  
benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het' hat die bevorzugten Bedeutungen wie Het.

- 5 T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>, =NOCOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann, wobei unter einem Carbocyclus z.B. Phenyl oder Cylohexyl zu verstehen ist, und der Heterocyclus die unter Het angegebenen Bedeutungen hat.
- 10 T bedeutet insbesondere einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup> oder =NOR<sup>1</sup> substituiert ist.
- 15 T bedeutet weiterhin besonders bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch =O, =NR<sup>1</sup>, =S, =NOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl, 1,2-Dihydropyrazol-2-yl oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann.
- 20
- 25 T bedeutet in einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform z.B. 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1H-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-
- 30
- 35



1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2H-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl oder Pyridyl,

sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate,

oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal und/oder  $S(O)_m A$  substituiert sein kann.

T bedeutet in einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform z.B. 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal und/oder  $S(O)_m A$  substituiert sein kann.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet T vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NR^1$ ,  $=NOR^1$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-NO_2$ ,  $=NCOR^1$ ,  $=NCOOR^1$  oder  $=NOCOR^1$  substituiert ist, wobei unter einem Carbocyclus z.B. Phenyl oder Cyclohexyl zu verstehen ist, und der Heterocyclus die unter Het angegebenen Bedeutungen hat.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet T insbesondere einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-

und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup> oder =NOR<sup>1</sup> substituiert ist.

5 Weiterhin bedeutet T besonders bevorzugt z.B. ein- oder zweifach durch =O, =NR<sup>1</sup>, =S oder =NOR<sup>1</sup> substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeuten

W  $-(CH_2)_nCONH(CH_2)_n-$  oder oder  
 $-(CH_2)_nS(O)_m(CH_2)_nCONH(CH_2)_n-$

15

Y 1,4-Piperidyl,

T Pyridyl,

m 0, 1 oder 2 und

n 0, 1 oder 2.

20

D bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, wobei der aromatische Carbocyclus z.B. Phenyl oder Naphthyl bedeutet, und der aromatische Heterocyclus z.B. die bei Het angegebenen Bedeutungen für aromatische Reste aufweist.

25

30 D bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol oder Triazin.

35

D bedeutet weiterhin besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol oder Triazin.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet D vorzugsweise einen ein- oder mehrfach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, wobei der Carbocyclus z.B. Phenyl oder Naphthyl bedeutet, und der aromatische Heterocyclus z.B. die bei Het angegebenen Bedeutungen für aromatische Reste aufweist.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet D besonders bevorzugt ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin.

D bedeutet ganz besonders bevorzugt ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Thiophen oder Pyridin.

X, X' bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander, z.B. H, F, Cl, OH, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Nitro, CN Carboxy, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl.  
X, X' bedeuten insbesondere H.

Het-diyl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup> substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl, wobei R<sup>2</sup> vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Y vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Iac ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia      D      unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, bedeutet;

in Ib      D      unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol oder Triazin, bedeutet;



- in lj      Ar    unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup>, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>COA,  
5            NR<sup>1</sup>CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A,  
             -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>1</sup> oder -O-[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>1</sup> substituiertes  
             Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  
             bedeutet;
- 10      in lk      T    einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo-  
             oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
             unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S,  
             =NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>,  
15            =NOCOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,  
             bedeutet;
- 20      in ll      T    einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
             cyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
             unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S,  
             =NR<sup>1</sup> oder =NOR<sup>1</sup> substituiert ist,  
             bedeutet;
- 25      in lm      T    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch =O, =NR<sup>1</sup>,  
             =S, =NOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes  
             Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, Morpholin-4-yl,  
30            Piperazin-1-yl, Pyrazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-  
             Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-  
             yl, Pyrazol-2-yl, 1,2-Dihydropyrazol-2-yl,  
             oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal  
             und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,  
35            bedeutet;

- in In T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-  
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,  
5 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-  
pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-  
1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-  
Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-  
piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-  
10 Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-  
oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-  
Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-  
pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-  
15 yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-  
Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-  
Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-  
Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl oder Pyridyl,  
20 sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino-  
und Thioxo-Derivate,  
oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal  
und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,  
25 bedeutet;
- in lo T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-  
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,  
30 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-  
yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-  
Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-  
piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-  
35 Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-

oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl,  
Pyridyl,

oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal  
und/oder  $S(O)_m A$  substituiert sein kann,

5

bedeutet;

in Ip, Ar, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A,  
substituiertes Phenyl,

10

bedeutet;

in Iq, Het-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch  $R^2$   
substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl,  
Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl,  
Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl,  
Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl,

15

$R^2$  H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
bedeuten;

20

in Ir, D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  
 $OR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^1$  oder  $CON(R^1)_2$   
substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit  
0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

25

X, X' H,

W  $-[C(R^2)_{2n}CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}NR^2CO[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}O[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}NR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}O[C(R^2)_{2n}]_nCONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}NR^2[C(R^2)_{2n}]_nCONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}NR^2COO[C(R^2)_{2n}]_n-$  oder  
 $-[C(R^2)_{2n}S(O)_m[C(R^2)_{2n}]_nCONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,

30

35

$R^2$  H, A oder  $-[C(R^1)_{2n}]_n-Ar^1$ ,



- Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,  
 Ar-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
 substituiertes Phenylen oder Biphenylen,  
 Het-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
 5 substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl,  
 Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl,  
 Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl,  
 Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl,  
 10 R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 Ar' Phenyl,  
 T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo-  
 oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen,  
 15 der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O,  
 =S, =NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>,  
 =NOCOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein  
 kann,  
 20 R<sup>1</sup> H oder A,  
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 bedeuten;  
 25 in Is D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol,  
 Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin,  
 Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol  
 oder Triazin,  
 30 X, X' H,  
 W  $-[C(R^2)_{2n}CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}NR^2CO[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}O[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}NR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}O[C(R^2)_{2n}CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 35  $-[C(R^2)_{2n}NR^2[C(R^2)_{2n}CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,

$-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$  oder  
 $-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ;

$R^2$  H, A oder  $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ,

$Ar'$  Phenyl,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl  
oder F substituiertes Phenyl oder Piperidin-diyl,

T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo-  
oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S,  
=NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>,  
=NOCOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,

$R^1$  H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeuten;

in It D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol,  
Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin,  
Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol  
oder Triazin,

X, X' H,

W  $-[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,  $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_n-$ ,  $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$  oder  
 $-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$ ,

$R^2$  H, A oder  $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ,

$Ar'$  Phenyl,

- Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl  
oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,
- 5 T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-  
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl,  
2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-  
yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-  
Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-  
10 piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-  
Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-  
oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl,  
Pyridyl,  
15 oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal  
und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,
- R<sup>1</sup> H oder A,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
20 und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeuten;
- in lu D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol,  
25 Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin,  
Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol  
oder Triazin,
- X, X' H,
- 30 W  $-[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]$ - oder  
 $-[C(R^2)_{2n}]S(O)_m[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]$ -,  
R<sup>2</sup> H, A oder  $-[C(R^1)_{2n}]$ -Ar',  
Ar' Phenyl,
- 35 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl  
oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,

- 5  
T Pyridyl,  
R<sup>1</sup> H oder A,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeuten;
- 10  
in Iv T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
cyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder  
zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup> oder =NOR<sup>1</sup> substituiert ist,  
bedeutet;
- 15  
in Iw T ein- oder zweifach durch =O, =NR<sup>1</sup>, =S oder =NOR<sup>1</sup>  
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridyl,  
Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-  
3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-  
octan-2-yl, Pyrazol-2-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl  
20  
bedeutet;
- 25  
in Ix T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-  
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl,  
2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-  
pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-  
1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-  
Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-  
30  
piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-  
Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-  
oxo-1-yl,  
35  
2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1H-  
pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1H-pyridin-1-  
yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-

Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-  
1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-  
azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-  
6-imino-piperazin-1-yl,  
sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino-  
und Thioxo-Derivate,

bedeutet;

in ly T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-  
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,  
2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-  
yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-  
Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-  
piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-  
Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-  
oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl oder 2-Imino-pyrrolidin-1-yl,  
bedeutet;

in lz D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  
OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>  
substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus  
mit  
0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

X, X' H,  
W  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,

			$-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$ oder $-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$
		R <sup>2</sup>	H, A oder $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ,
		Y	Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
5		Ar-diyl	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R <sup>2</sup> substituiertes Phenylen oder Biphenylen,
		Het-diyl	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R <sup>2</sup> substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl,
10			Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl,
		R <sup>2'</sup>	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
15		Ar'	Phenyl,
		T	einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR <sup>1</sup> , =NOR <sup>1</sup> , 20 =N-CN, =N-NO <sub>2</sub> , =NCOR <sup>1</sup> , =NCOOR <sup>1</sup> oder =NOCOR <sup>1</sup> substituiert ist,
		R <sup>1</sup>	H oder A,
25		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C- Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeuten;
30	in lab	D	ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin,
35		X, X'	H,

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- W  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{COO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$  oder  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{S(O)}_m\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
R<sup>2</sup> H, A oder  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{--Ar'}$ ,  
Ar' Phenyl,  
Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl  
oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,  
T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten  
Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-  
Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup>,  
=NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup> oder  
=NOCOR<sup>1</sup> ist,  
R<sup>1</sup> H oder A,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können  
bedeuten;  
in lac D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin,  
Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol,  
Isothiazol oder Triazin,  
X, X' H,  
W  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{--}$ ,

$-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{COO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$  oder

$-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{S(O)}_m\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,

$\text{R}^2$  H, A oder  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n-\text{Ar}'$ ,

$\text{Ar}'$  Phenyl,

$\text{Y}$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,

$\text{T}$  2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl,

$\text{R}^1$  H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die nachstehenden Verbindungen der Formel I

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,



2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenoxy-methyl]-1*H*-benzimidazol,

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenoxy]-1*H*-benzimidazol,

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenylamino]-1*H*-benzimidazol,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionsäureamid,

2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-benzyl]-acetamid,

1-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-formamid,

*N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzamid,

*N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-amin,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylamino]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-acetamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

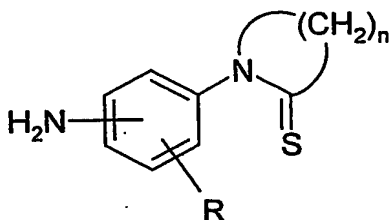
Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,

wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

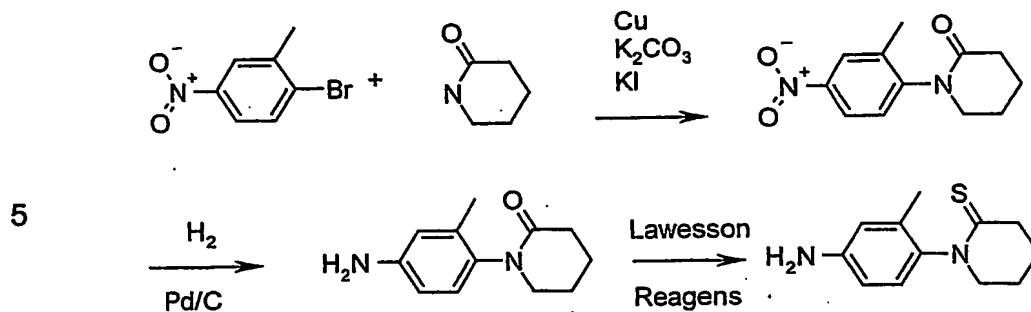
Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Nach folgendem Schema lassen sich alle Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.



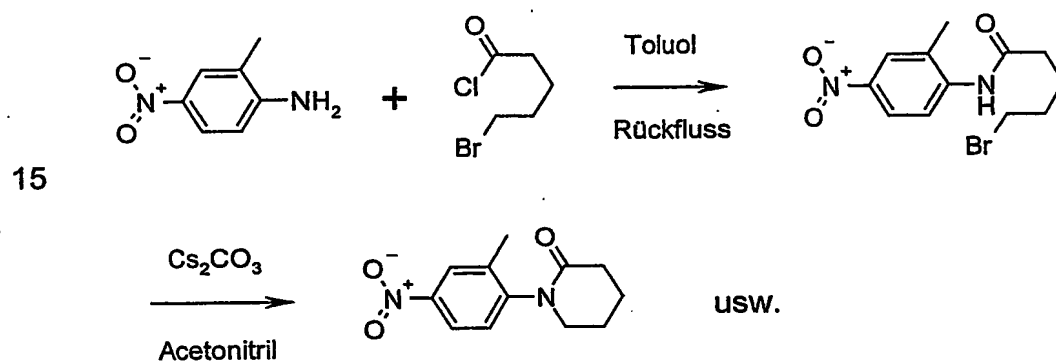
VI

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-thion:



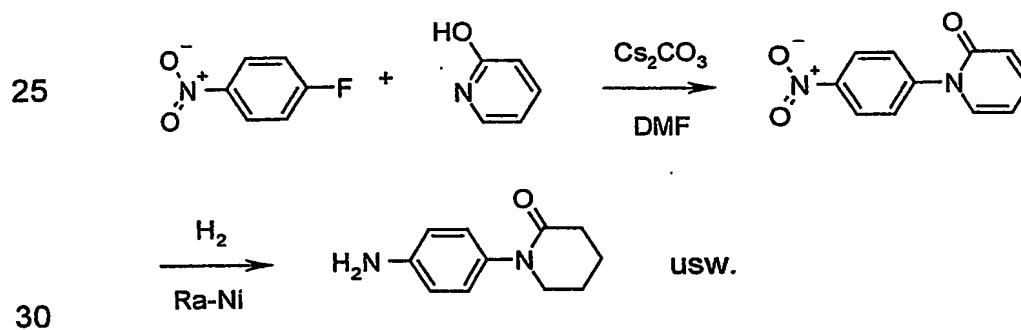
Alternativsynthese:

10



20

Synthese des Phenylpiperidin-thion-bausteins ohne Methylgruppe:



30

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

35

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen

Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin, N-Methylmorpholin, oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel II.

5 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

10 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel  
20 in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder  
25 mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer  
30 HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.  
35

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

5 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

10 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des  
15 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im  
20 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-  
25 cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie  
30 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ,  
35 Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlor-



säure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

5 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

10

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. 15 eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei 20 Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an 25 Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie 30 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether 35 (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme);

Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$  umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,

5 Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

15

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

30

35 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trenn-

mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch  
5 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte  
10 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

15 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit  
20 mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-  
35 alkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,

Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabrei-

chungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

15

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

20

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

30

35

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

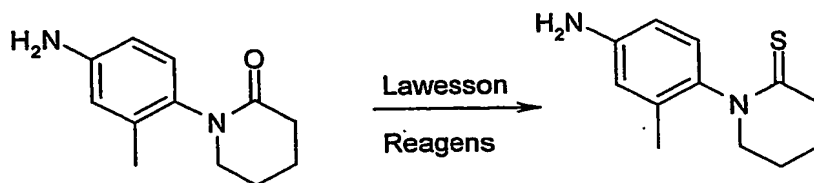
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

### Beispiel 1

*Herstellung eines Aminbausteines:*

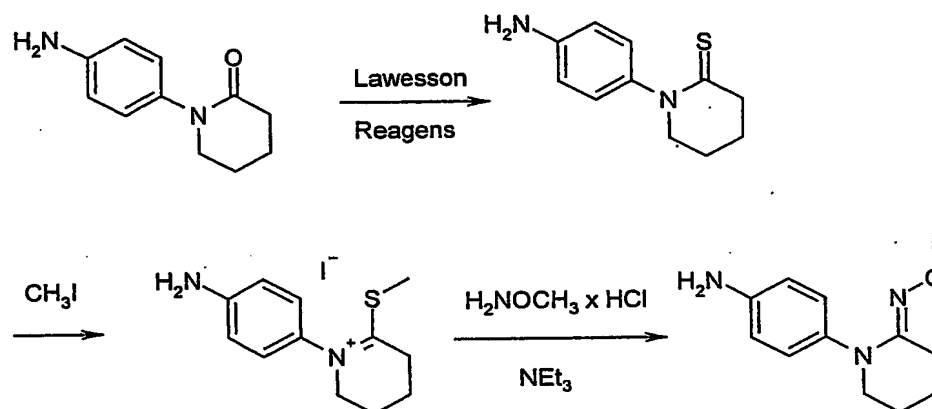


10 g (48.95 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on werden zusammen mit 9.9 g (24.48 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,2,4]dithiadiphosphetan 2,4-disulfide (Lawesson - Reagens) in 70ml wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 40 min. wird das

Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (DCM)/ 1 M wässriger Salzsäure aufgenommen. Nach mehrmaligem Waschen mit DCM stellt man mit konz. Natronlauge auf einen pH-Wert von 12 ein. Extraktion mit DCM, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen des Lösungsmittels liefern 9.25g (41.98 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-thion.

## Beispiel 2

Herstellung eines Aminbausteins:



2.1 15 g (78.8 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on werden zusammen mit 16.0 g (39.5 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,2,4]dithiadiphosphetan 2,4-disulfid (Lawesson-Reagens) in 100 ml wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 45 min. wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in Dichlormethan und 2 N HCl aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und mit konz. NaOH auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels liefern 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-thion als farblosen Feststoff, ESI 207.

2.2 Eine Lösung von 3.74 g (18.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-

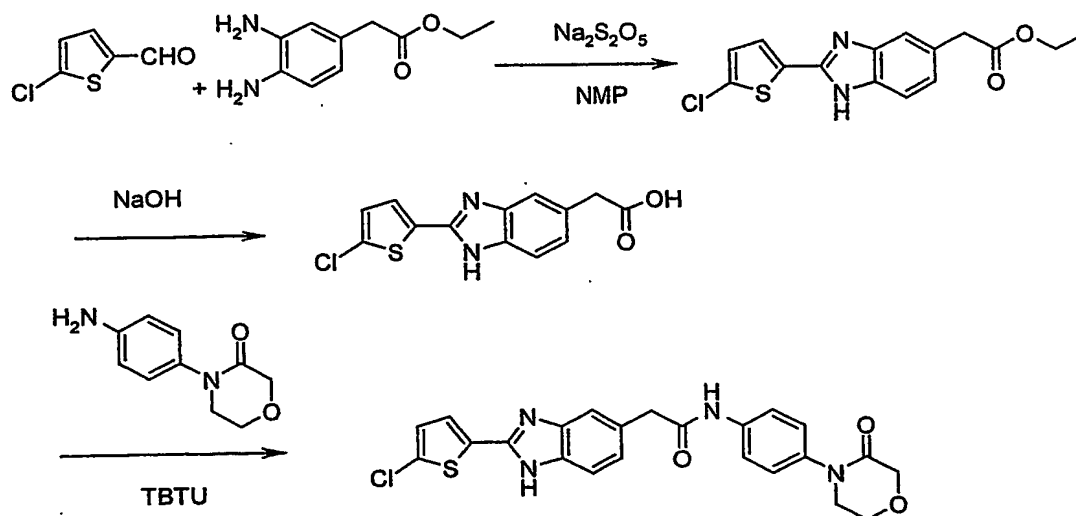


2-thion in 30 ml Aceton wird mit 1.25 ml (20.0 mmol) Iodmethan versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-

pyridinium-iodid als bräunlicher Feststoff; ESI 221.  
2.3 Eine Lösung von 2.68 g (12.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydropyridinium-iodid und 1.01 g (12.1 mmol) O-Methylhydroxylammoniumchlorid in 30 ml Ethanol wird mit 3.5 ml (25 mmol) Triethylamin versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, in Wasser aufgenommen und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on-O-methyl-oxim als farbloser Feststoff; ESI 220.

### Beispiel 3

Herstellung von 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid ("AA")



3.1 Eine Lösung von 3.00 g (20.5 mmol) 2-Chlorthiophen-5-carbaldehyd und 3.98 g (20.5 mmol) 3,4-Diaminophenylethylester in 30 ml 1-Methylpyrrolidon wird mit 3.89 g (20.5 mmol) Natriumdisulfit versetzt und 18 Stunden bei 110° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäureethylester als braunes Öl (ESI 321), das ohne weitere Aufreinigung für die nächste Reaktion eingesetzt wird.

3.2 Eine Lösung von 10.1 g (ca. 20.5 mmol) [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäureethylester in 70 ml Methanol wird mit 34.7 ml wässriger 1 N Natronlauge versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von konz. Salzsäure wird ein pH von 4.5 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäure als gelblicher Feststoff; ESI 293.

3.3 Eine Lösung von 100 mg (0.342 mmol) [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäure und 65.7 mg (0.342 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on in 2 ml Dimethylformamid (DMF) werden mit 139 mg (0.445 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid als bräunlicher Feststoff; ESI 467.

Analog erhält man

5           2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 465.

10           Analog erhält man durch Umsetzung von [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-carbonsäure mit  
4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on,  
4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on,

15           die Verbindungen

2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 467;  
20           2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 453.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

25           2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, F. 250° (Zersetzung), ESI 511, 513;

2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, F. 260° (Zersetzung), ESI 509, 511;

30           2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid, F. 250° (Zersetzung), ESI 505, 507;

2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, F. 200° (Zersetzung), ESI 525, 527.

35           **Beispiel 4**

#### 4.1 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäure

mit

4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on,

1-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on,

1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on,

1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on,

1-(4-Amino-phenyl)-pyrazin-2-on,

1-(4-Amino-phenyl)-2-imino-pyrrolidin,

1-(4-Amino-phenyl)-2-imino-piperidin,

2'-Methylsulfonyl-biphenyl-4-ylamin,

1-(Pyridin-4-yl)-piperidin-4-ylmethylamin,

4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-benzylamin,

4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzylamin,

die nachstehenden Verbindungen

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid ("AB"), ESI 481;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid ("AC"), ESI 461;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 451;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 465;

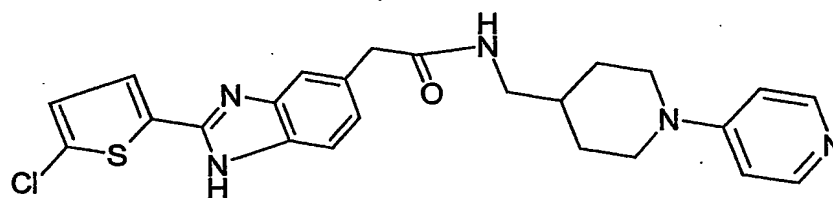
2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 462;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, Formiat, ESI 450;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-  
piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, Formiat, ESI 464;

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(2'-  
methysulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid, ESI 522

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(3,4,5,6-  
tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-acetamid ("AX"), ESI 466



2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-benzyl]-acetamid, ESI 481;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-  
piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid.

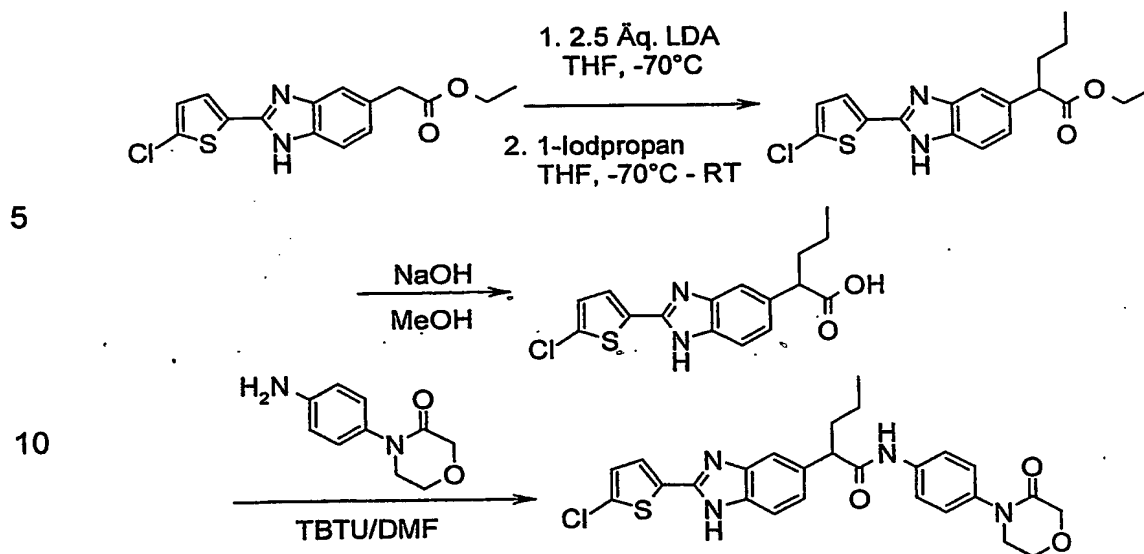
"AX" wird nach Standardverfahren mit HCl in Propanol in das  
Hydrochlorid überführt.

4.2 Analog nachstehendem Reaktionsschema erhält man durch  
Umsetzung von

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-valeriansäure  
mit

4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on,  
die Verbindung

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 509,



15 4.3 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-3-phenyl-  
propionsäure

20

mit 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on,

die Verbindung

25

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionsäureamid, ESI 557.

30

4.4 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(5-Chlorthiophen-2-  
yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-valeriansäure mit 1-(4-Amino-phenyl)-2-imino-  
piperidin die Verbindung

35

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-  
piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, Formiat, ESI 506.

#### 4.5 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-  
piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid, F. 200° (Zersetzung), ESI 523, 525;  
2-[2-(5-Brom-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(3,4,5,6-  
tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-acetamid, F. 200°, ESI 510,  
512.

#### Beispiel 5

##### 5.1 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von

2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäure  
mit  
4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on,  
4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on,

die Verbindungen

2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-  
4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 461;  
2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid.

##### 5.2 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von

2-(5-Chlorpyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäure  
mit  
4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on,  
4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on,

die Verbindungen

2-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid.

### Beispiel 6

6.1 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-essigsäure mit

1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on-O-methyl-oxim,

1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on-O-methyl-oxim,

die Verbindungen

2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(*N*-methoxy-2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

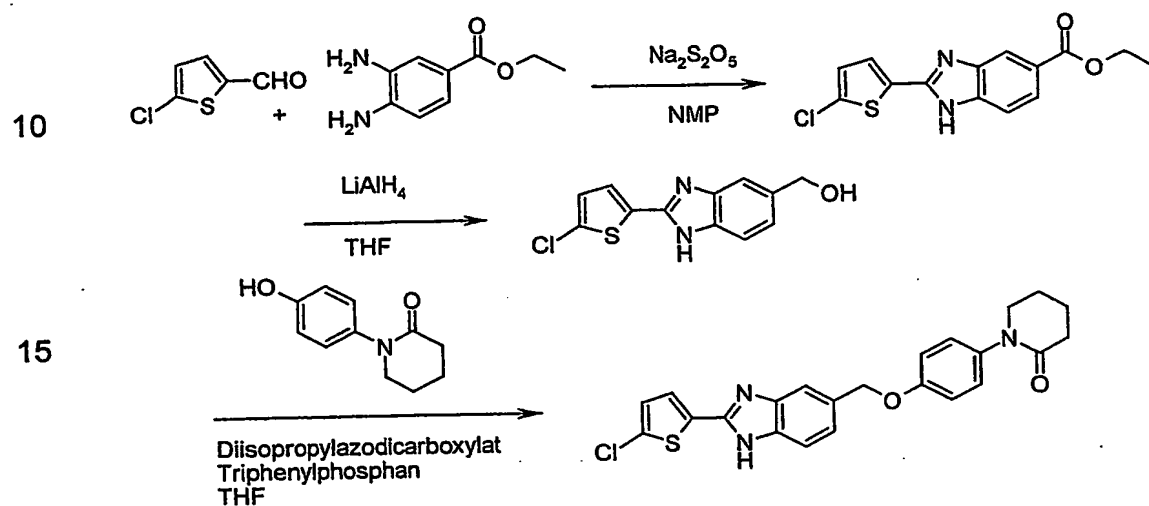
2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(*N*-methoxy-2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid.

6.2 Eine Lösung von 50 mg 2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(*N*-methoxy-2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid in 10 ml Methanol wird mit 300 mg Raney-Nickel und 5 mg Essigsäure versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid.

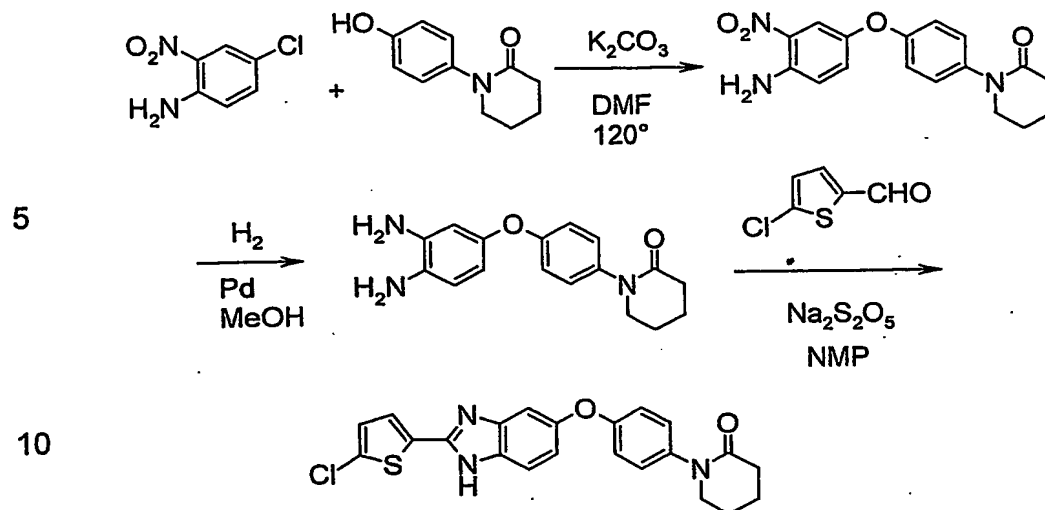


**Beispiel 7**

Die Herstellung von 2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenoxy]methyl)-1H-benzimidazol erfolgt analog nachstehendem Schema:

**Beispiel 8**

Die Herstellung von 2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenoxy]-1H-benzimidazol, ESI 424 erfolgt analog nachstehendem Schema:



### Beispiel 9

15

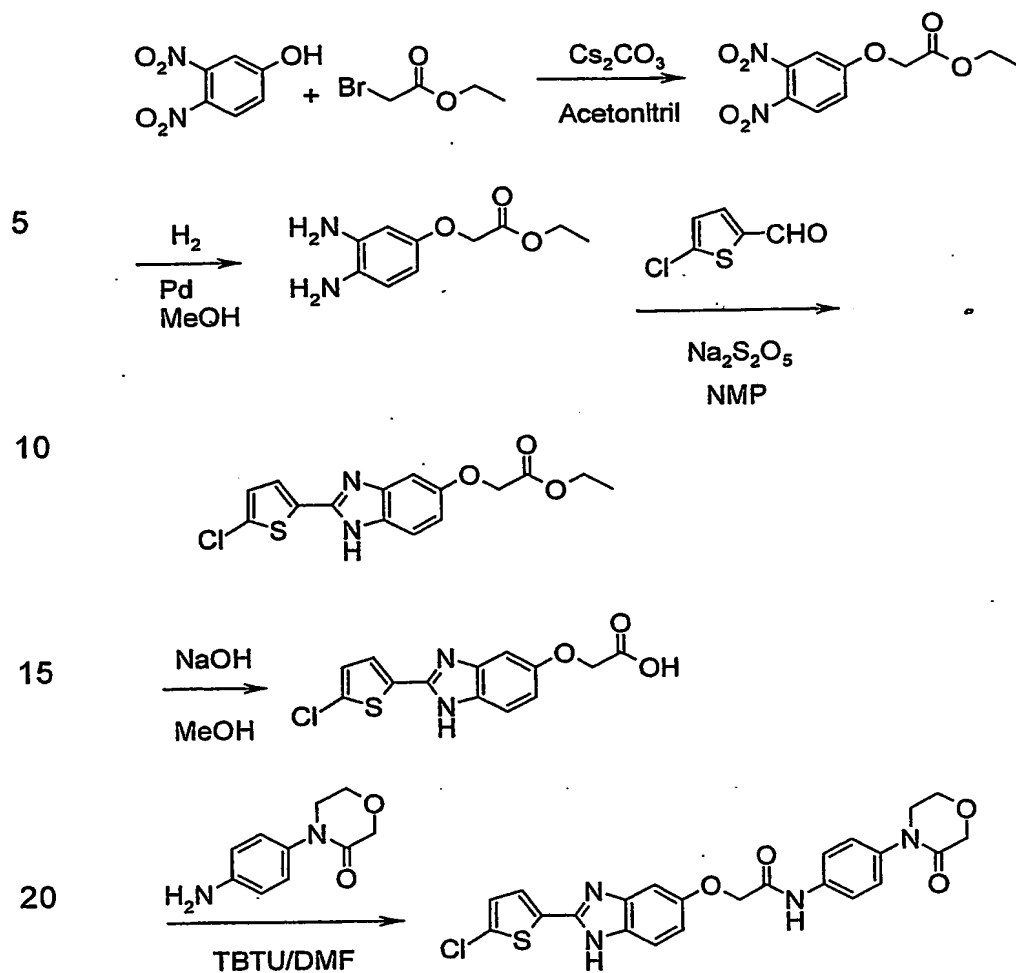
Die Herstellung von 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 483, erfolgt analog nachstehendem Schema:

20

25

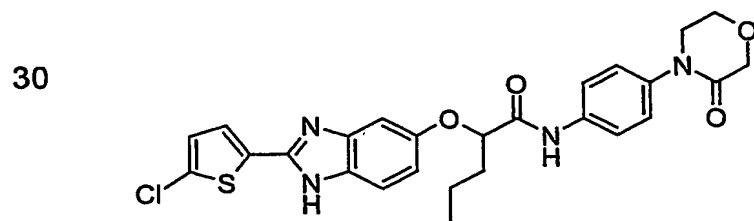
30

35



25 Analog erhält man die Verbindungen

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 525



35 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yloxy]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid, ESI 495;

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 478;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 481;

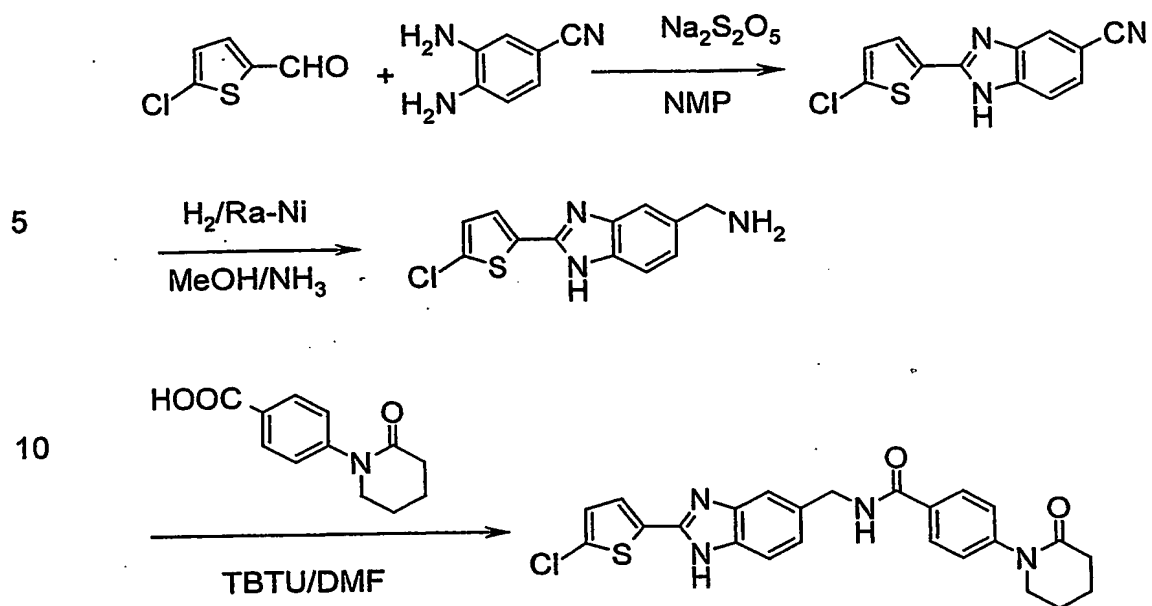
2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 480;

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, Hydrochlorid, ESI 497,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 501.

#### **Beispiel 10**

Die Herstellung von *N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzamid, ESI 465, erfolgt analog nachstehendem Schema:



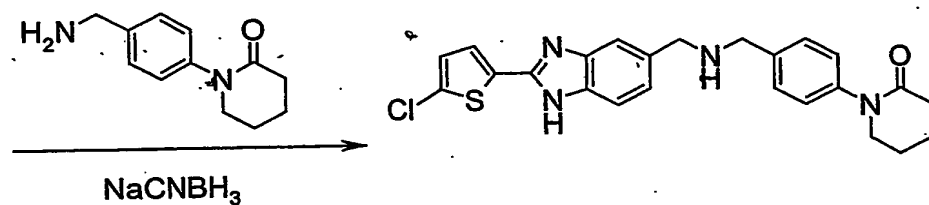
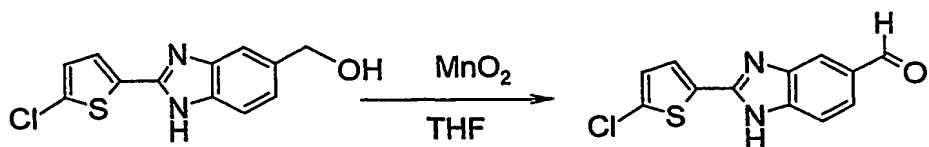
Analog erhält man

*N*-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 481;

*N*-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 467.

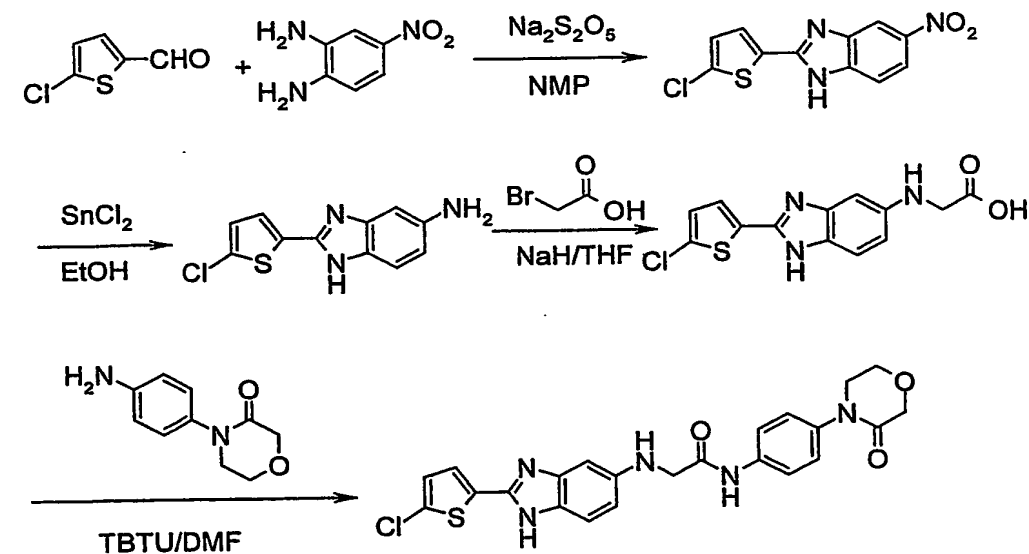
### Beispiel 11

Die Herstellung von *N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-amin, ESI 451, erfolgt analog nachstehendem Schema:



### Beispiel 12

15 Die Herstellung von 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-ylamino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



### Beispiel 13

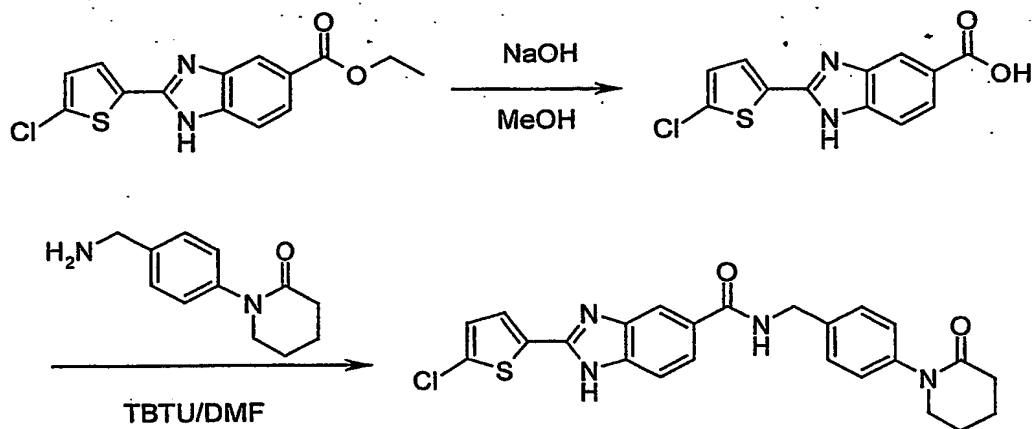
Die Herstellung von 1-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-formamid, ESI 465, erfolgt analog nachstehendem Schema:

5

10

15

20



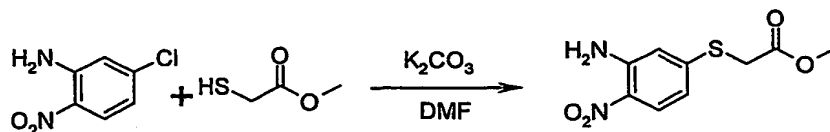
25

30

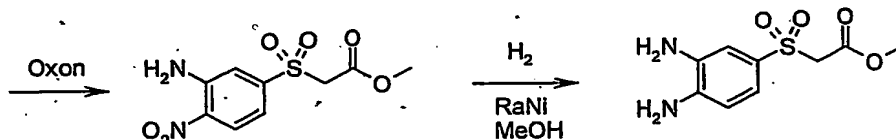
35

#### Beispiel 14

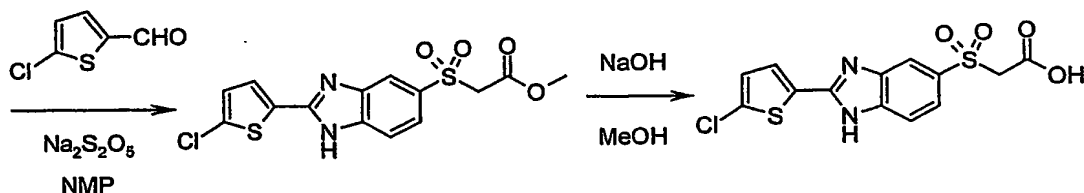
Die Herstellung von 2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



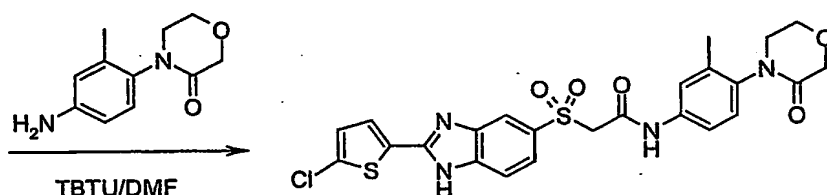
5



10



15



20

14.1 Eine Lösung von 2.65 g (15.4 mmol) 5-Chlor-2-nitroanilin und 1.66 g (15.4 mmol) Methylthioglycolat in 14 ml DMF wird mit 4.25 g (30.7 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (3-Amino-4-nitrophenylsulfanyl)-essigsäuremethylester als gelber Feststoff; ESI 243.

14.2 Eine Suspension von 2.89 g (11.9 mmol) (3-Amino-4-nitrophenylsulfanyl)-essigsäuremethylester in einem Gemisch aus 25 ml Wasser und 50 ml Methanol wird mit 11.0 g Oxon versetzt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser



versetzt und der Niederschlag abfiltriert: (3-Amino-4-nitrobenzolsulfonyl)-essigsäuremethylester als gelber Feststoff; ESI 275.

5 14.3 Eine Lösung von 2.40 g (8.76 mmol) (3-Amino-4-nitrobenzolsulfonyl)-essigsäuremethylester in 50 ml Methanol wird mit 500 mg Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: (3,4-Diaminobenzolsulfonyl)-essigsäuremethylester als gelber Feststoff; ESI 245.

10 14.4 Eine Lösung von 1.15 g (7.86 mmol) 2-Chlorthiophen-5-carbaldehyd und 1.92 g (7.86 mmol) (3,4-Diaminobenzolsulfonyl)-essigsäuremethylester in 25 ml 1-Methylpyrrolidon wird mit 747 mg (3.93 mmol) Natriumdisulfit versetzt und 18 Stunden bei 110° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt und der entstandene  
15 Niederschlag abfiltriert: [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-sulfonyl]-essigsäuremethylester als brauner Feststoff; ESI 371.

25 14.5 Eine Lösung von 1.04 g (2.81 mmol) [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-sulfonyl]-essigsäuremethylester in 50 ml Methanol wird mit 5 ml wässriger 1 N Natronlauge versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von konz. Salzsäure wird ein pH  
30 von 2 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: [2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-5-sulfonyl]-essigsäure als bräunlicher Feststoff; ESI 357.

35 14.6 Die Umsetzung zum Endprodukt mit dem Anilinderivat erfolgt wie in Beispiel 3 beschrieben. Man erhält

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 545.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 531;

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 525;

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid, ESI 543.

#### **Beispiel 15**

Analog Beispiel 3 erhält man ausgehend von 3-(3,4-Diaminophenyl)-propionsäureethylester (statt 3,4-Diaminophenylethylsäureethylester) die nachstehenden Verbindungen

3-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid und

3-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid.

Pharmakologische Daten

## Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

5

Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"AA"	$2.3 \times 10^{-7}$	$1.9 \times 10^{-7}$
"AB"	$1.2 \times 10^{-7}$	$1.3 \times 10^{-7}$
"AC"	$1.8 \times 10^{-7}$	$1.3 \times 10^{-7}$

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

5

**Beispiel A: Injektionsgläser**

10

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel B: Suppositorien**

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

**Beispiel D: Salbe**

35

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

5 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10 **Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

**Beispiel G: Kapseln**

20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

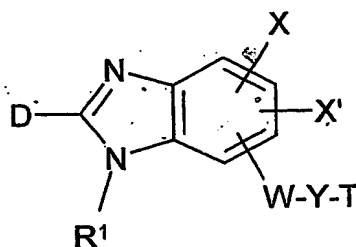
35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

15

X, X' jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

20

R<sup>1</sup> H oder A,

R<sup>2</sup> H, A, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar', -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> oder -[C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>1</sup>,

W -[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-, -[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>CO[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

25

-[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>O[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-, -[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

-[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>O[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

-[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

-[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>COO[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>- oder

30

-[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch =O, =S, =NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>,

35

- $=\text{NOR}^2$ ,  $=\text{NCOR}^2$ ,  $=\text{NCOOR}^2$ ,  $=\text{NOCOR}^2$ ,  $\text{R}^2$ , Hal,  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^2$ ,  
 $\text{CON(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$  und/oder  $\text{S(O)}_m\text{A}$   
 5 substituiert sein kann,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome  
 und/oder durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
 10 Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
 A,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  
 $\text{NR}^2\text{CON(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{S(O)}_m\text{A}$ ,  
 15  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$  oder  $-\text{O-[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_o\text{-COOR}^2$  substituiertes  
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
 A,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{N(R}^1\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^1$ ,  $\text{CON(R}^1\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^1\text{COA}$ ,  
 20  $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^1$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^1\text{)}_2$ ,  $\text{S(O)}_m\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-COOR}^1$   
 oder  $-\text{O-[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_o\text{-COOR}^1$  substituiertes Phenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
 25 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-  
 oder dreifach durch Carbonylsauerstoff,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N(R}^1\text{)}_2$ , Hal,  
 A,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het'}$ ,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-OR}^2$ ,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-N(R}^2\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  
 30  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$ ,  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-CON(R}^2\text{)}_2$ ,  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON(R}^2\text{)}_2$ ,  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^2\text{)}_2$  und/oder  $\text{S(O)}_m\text{A}$   
 substituiert sein kann,
- Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
 35

und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup>, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>COA, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol oder Triazin,

bedeutet,



sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

10

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol oder Triazin, bedeutet,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

25

D ein- oder mehrfach durch Hal substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

35

- 5 D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol,  
Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin,  
Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder  
Triazin,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 10 7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1-6,  
worin
- 15 D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Thiophen  
oder Pyridin,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 20 8. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1-7,  
worin  
X, X' H bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 25 9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1-8,  
worin
- 30  
35

$R^2$  H, A oder  $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,

worin

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,

worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^1$ ,  $CON(R^1)_2$ ,  $NR^1COA$ ,  $NR^1CON(R^1)_2$ ,  $NR^1SO_2A$ ,  $COR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $S(O)_m A$ ,  $-[C(R^1)_2]_n-COOR^1$  oder  $-O-[C(R^1)_2]_o-COOR^1$  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,

worin

5

T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>, =NOCOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,

10

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

13. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,

worin

20

T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup> oder =NOR<sup>1</sup> substituiert ist,

25

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

14. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,

worin

35

T unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch =O, =NR<sup>1</sup>, =S, =NOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Piperidin-1-yl,

Pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl,  
Pyrazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-  
1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl, 1,2-  
Dihydropyrazol-2-yl  
oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal  
und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

15. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1-14,  
worin

T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-  
1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,6-  
Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-  
oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl  
(= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-  
Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-  
piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl,  
2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-  
pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-pyridin-1-yl,  
2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-  
piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-  
oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-  
yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-imino-  
piperazin-1-yl oder Pyridyl,

sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate,

oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal und/oder  $S(O)_m A$  substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

16. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15, worin

T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal und/oder  $S(O)_m A$  substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16,

worin

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A,  
substituiertes Phenyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

10 18. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1-17,

worin

Het-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl,  
Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl,  
Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl,  
Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl,

R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

19. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1-18,

worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>,  
N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituierter  
aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit  
0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

X, X' H,

- W  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{COO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$  oder  
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{S(O)}_m\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,  
R<sup>2</sup> H, A oder  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}'$ ,  
Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,  
Ar-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
substituiertes Phenylen oder Biphenylen,  
Het-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl,  
Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl,  
Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl,  
Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl,  
R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
Ar' Phenyl,  
T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder  
Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup>,  
=NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>, =NOCOR<sup>1</sup>, A,  
Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,  
R<sup>1</sup> H oder A,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.



20. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-19,

worin

- 5 D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin,
- 10 X, X' H,  
W  $-[C(R^2)_{2n}CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}NR^2CO[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}O[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}NR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}O[C(R^2)_{2n}]_nCONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
15  $-[C(R^2)_{2n}NR^2[C(R^2)_{2n}]_nCONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}NR^2COO[C(R^2)_{2n}]_n-$  oder  
 $-[C(R^2)_{2n}S(O)_m[C(R^2)_{2n}]_nCONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
R<sup>2</sup> H, A oder  $-[C(R^1)_{2n}-Ar'$ ,  
Ar' Phenyl,
- 20 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,  
T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
25 unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup>, =NOCOR<sup>1</sup>, A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,  
R<sup>1</sup> H oder A,
- 30 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
35 Verhältnissen.

21. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-20,

worin

5

D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin,

10

X, X' H,

W  $-[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]$ ,  $-[C(R^2)_{2n}]NR^2CO[C(R^2)_{2n}]$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]O[C(R^2)_{2n}]$ ,  $-[C(R^2)_{2n}]NR^2[C(R^2)_{2n}]$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]O[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]NR^2[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]NR^2COO[C(R^2)_{2n}]$  oder  
 $-[C(R^2)_{2n}]S(O)_m[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]$ ,

15

R<sup>2</sup> H, A oder  $-[C(R^1)_{2n}]$ -Ar',

20

Ar' Phenyl,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,

T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, oder Phenyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiert sein kann,

25

30

35

- R<sup>1</sup> H oder A,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeuten,  
5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10 22. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-21, worin
- 15 D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin,
- X, X' H,
- 20 W  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$  oder  $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{S(O)}_m\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$ ,
- R<sup>2</sup> H, A oder  $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}^1$ ,
- Ar<sup>1</sup> Phenyl,
- 25 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,
- T Pyridyl,
- R<sup>1</sup> H oder A,
- 30 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
35 Verhältnissen.

23. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-22,

worin

T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup> oder =NOR<sup>1</sup> substituiert ist,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

24. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-23,

worin

T ein- oder zweifach durch =O, =NR<sup>1</sup>, =S oder =NOR<sup>1</sup> substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridyl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-24,

worin

T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-

piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

26. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-25, worin

T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-

piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl oder 2-Imino-pyrrolidin-1-yl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

27. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-26, worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>1</sup> oder CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

X, X' H,

W  $-[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_{n-}$ ,  $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_{n-}$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_{n-}$ ,  $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_{n-}$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_{n-}$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_{n-}$ ,  
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_{n-}$  oder  
 $-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_{n-}$ ,

R<sup>2</sup> H, A oder  $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$ ,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

Ar-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup> substituiertes Phenylen oder Biphenylen,

Het-diyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup> substituiertes Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl oder Piperidin-diyl,

- 5  
10  
15
- $R^2$  H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 $Ar'$  Phenyl,  
 $T$  einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NR^1$ ,  $=NOR^1$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-NO_2$ ,  $=NCOR^1$ ,  $=NCOOR^1$  oder  $=NOCOR^1$  substituiert ist,  
 $R^1$  H oder A,  
 $A$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 20  
25  
30  
35
28. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-27,  
worin  
 $D$  ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin,  
 $X, X'$  H,  
 $W$   $-[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}]NR^2CO[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]O[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}]NR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]O[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]NR^2[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]NR^2COO[C(R^2)_{2n}]_n-$  oder  
 $-[C(R^2)_{2n}]S(O)_m[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $R^2$  H, A oder  $-[C(R^1)_{2n}]_n-Ar'$ ,  
 $Ar'$  Phenyl,

- Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenyl oder Piperidin-diyl,
- 5 T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>1</sup>, =NOR<sup>1</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NCOR<sup>1</sup>, =NCOOR<sup>1</sup> oder =NOCOR<sup>1</sup> ist,
- R<sup>1</sup> H oder A,
- 10 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
- 15 Verhältnissen.

29. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-28,

20 worin

- D ein- oder mehrfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Triazin,
- 25

X, X' H,

- W  $-[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}]NR^2CO[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]O[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  $-[C(R^2)_{2n}]NR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]O[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]NR^2[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,  
 $-[C(R^2)_{2n}]NR^2COO[C(R^2)_{2n}]_n-$  oder  
 $-[C(R^2)_{2n}]S(O)_m[C(R^2)_{2n}]CONR^2[C(R^2)_{2n}]_n-$ ,
- 30

35 R<sup>2</sup> H, A oder  $-[C(R^1)_{2n}]-Ar'$ ,

Ar' Phenyl,



Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen oder Piperidin-diyl,

5 T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-pyrazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-  
10 Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl,

15 R<sup>1</sup> H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, und 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

25 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

30 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

35 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenoxy]methyl)-1*H*-benzimidazol,

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenoxy]-1*H*-benzimidazol,

2-(5-Chlorthiophen-2-yl)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenylamino]-1*H*-benzimidazol,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionsäureamid,

2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(4-Chlorphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-benzyl]-acetamid,

1-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-formamid,

*N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzamid,

*N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-amin,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylamino]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-sulfonyl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,

3-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid,

3-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionamid,

2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,  
2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-*N*-  
[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
5 2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-*N*-  
[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,  
10 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,  
2-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-acetamid,  
15 *N*-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzamid,  
2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,  
20 2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,  
2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid,  
25 2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-acetamid,  
2-[2-(5-Brom-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-acetamid,  
30 2-[2-(5-Bromthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,  
2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,  
35 2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

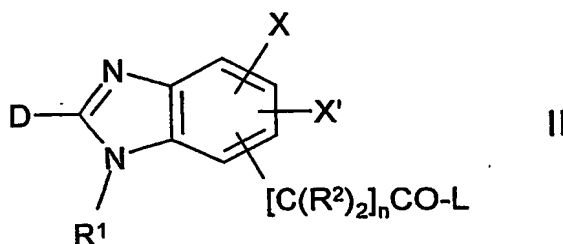
2-[2-(5-Chlorthiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yloxy]-*N*-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,  
*N*-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,  
*N*-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

31. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-30 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  
 $W = -[C(R^2)_2]_n CONR^2[C(R^2)_2]_n-$  bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



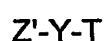
worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet

und  $R^1$ ,  $R^2$ , D, X,  $X'$  und n die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,

5

mit einer Verbindung der Formel III



III

10

worin

$Z'$   $NHR^2[C(R^2)_2]_n$ - bedeutet

und  $R^2$ , Y, T und n die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben,

15

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

20

b) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen  
Rest T in einen anderen Rest T umwandelt,

25

indem man beispielsweise

- i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,
- ii) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,

30

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

32. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 30 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

33. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 5 34. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie  
10 gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
35. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/oder ihre  
15 pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 20 36. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur  
Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose,  
25 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 30 37. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/oder ihrer  
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
35 und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren  
Arzneimittelwirkstoffs.

- 5 38. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder  
mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/oder ihrer pharmazeutisch  
verwendbaren Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich  
deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,  
myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,  
Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio  
intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder  
Tumormetastasen,  
15 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20

25

30

35



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/07180

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4184 A61K31/4535 A61K31/5377 C07D413/14 C07D409/14  
C07D409/04 C07D413/12 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D EVANS ET AL: "synthesis of a group of 1H-benzimidazoles and their screening for antiinflammatory activity" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 31, no. 7-8, 1996, pages 635-642, XP002258718 siehe Verbindungen 17-19	1-8, 12-14, 19, 34-36,38
X	EP 0 419 210 A (PFIZER) 27 March 1991 (1991-03-27)  siehe Anspruch 1, Formel I und Formel IV und die Beispiele, insbesondere Beispiel 22  --- -/--	1-8, 12-14, 34-36,38

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/07180

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 694 535 A (LILLY CO ELI) 31 January 1996 (1996-01-31) siehe Formel I, definitionen von R1,R2 und R3 als heterocyclalkoxy, phenylalkoxy und naphthylalkoxy und Seite 62-63	1, 35, 36, 38
P, X	WO 03 004488 A (CHIRON CORP ;MCBRIDE CHRIS (US); MCCREA BILL (US); PECCHI SABINA ( ) 16 January 2003 (2003-01-16)  siehe Formel I und inter alia Beispiele 130-134, 137-140,	1-8, 12-16, 19, 34-36, 38
X	WO 02 22598 A (WERNETTE HAMMOND MARY ELLEN ;CHIRON CORP (US); HARRIS ALEX (US); J) 21 March 2002 (2002-03-21)  siehe Beispiel 144 und Formel I	1, 2, 8, 9, 12-16, 19, 34-36, 38
A	WO 95 07263 A (SCHERING AG ;KUHNKE JOACHIM (DE); ECKLE EMIL (DE); THIERAUCH KARL) 16 March 1995 (1995-03-16) the whole document	1-38
A	US 5 849 759 A (ZHAO ZUCHUN ET AL) 15 December 1998 (1998-12-15) the whole document	1-38
X	WO 00 71508 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application the whole document	1-38

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/07180

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 9-19, 23, 27, 31-38 (in part)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**See Supplemental Sheet**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

Claims 1-4, 9-19, 23, 27, 31-38 (in part)

The current claims 1-4, 10-19, 23-27 and 31-38 relate (in part) to an inordinately large number of possible compounds of which only a small proportion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be considered disclosed by the application (PCT Article 5). In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to conduct a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is, the parts concerning the compounds in which D is substituted by hal.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/EP 03/07180

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0419210	A	27-03-1991	JP 1876018 C	07-10-1994
			JP 3109378 A	09-05-1991
			JP 6000759 B	05-01-1994
			AT 113586 T	15-11-1994
			CA 2025849 A1	23-03-1991
			DE 69013836 D1	08-12-1994
			DE 69013836 T2	23-03-1995
			DK 419210 T3	09-01-1995
			EP 0419210 A1	27-03-1991
			ES 2062395 T3	16-12-1994
			IE 903408 A1	10-04-1991
			PT 95371 A	22-05-1991
			US 5141950 A	25-08-1992
EP 0694535	A	31-01-1996	AU 1765695 A	09-11-1995
			BR 9501770 A	21-11-1995
			CA 2148053 A1	30-10-1995
			CN 1113236 A	13-12-1995
			CZ 9501047 A3	14-02-1996
			EP 0694535 A1	31-01-1996
			FI 952064 A	30-10-1995
			HU 70637 A2	30-10-1995
			JP 8109169 A	30-04-1996
			NO 951613 A	30-10-1995
			NZ 270985 A	24-06-1997
			PL 308334 A1	30-10-1995
			ZA 9503311 A	24-10-1996
WO 03004488	A	16-01-2003	WO 03004488 A1	16-01-2003
WO 0222598	A	21-03-2002	AU 9327501 A	26-03-2002
			CA 2421120 A1	21-03-2002
			CZ 20030683 A3	13-08-2003
			EP 1317442 A1	11-06-2003
			NO 20031097 A	25-03-2003
			WO 0222598 A1	21-03-2002
			US 2003028018 A1	06-02-2003
			US 2003158224 A1	21-08-2003
			US 2002107392 A1	08-08-2002
WO 9507263	A	16-03-1995	DE 4330959 A1	16-03-1995
			WO 9507263 A1	16-03-1995
US 5849759	A	15-12-1998	AT 215371 T	15-04-2002
			AU 700894 B2	14-01-1999
			AU 1395697 A	03-07-1997
			CN 1209062 A ,B	24-02-1999
			CZ 9801776 A3	16-09-1998
			DE 69620443 D1	08-05-2002
			DE 69620443 T2	28-11-2002
			DK 865281 T3	29-07-2002
			EP 0865281 A1	23-09-1998
			ES 2175179 T3	16-11-2002
			HU 9904066 A2	28-03-2000
			WO 9721437 A1	19-06-1997
			IL 124537 A	21-04-2002
			JP 2000502082 T	22-02-2000
			NO 982606 A	10-08-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/EP 03/07180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5849759	A	NZ 325449 A	28-01-2000
		PL 327169 A1	23-11-1998
		PT 865281 T	30-09-2002
		SK 74698 A3	02-12-1998
		ZA 9610315 A	17-06-1997
WO 0071508	A 30-11-2000	AU 5041300 A	12-12-2000
		AU 5283800 A	12-12-2000
		AU 5723500 A	12-12-2000
		CA 2374650 A1	30-11-2000
		CA 2374793 A1	30-11-2000
		CA 2374947 A1	30-11-2000
		EP 1185508 A2	13-03-2002
		EP 1183235 A2	06-03-2002
		EP 1185509 A2	13-03-2002
		JP 2003500383 T	07-01-2003
		JP 2003500385 T	07-01-2003
		JP 2003500386 T	07-01-2003
		WO 0071510 A2	30-11-2000
		WO 0071511 A2	30-11-2000
		WO 0071508 A2	30-11-2000

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Anmeldezeichen

PCT/EP 03/07180

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4184 A61K31/4535 A61K31/5377 C07D413/14 C07D409/14  
C07D409/04 C07D413/12 C07D403/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	D EVANS ET AL: "synthesis of a group of 1H-benzimidazoles and their screening for antiinflammatory activity" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 31, Nr. 7-8, 1996, Seiten 635-642, XP002258718 siehe Verbindungen 17-19	1-8, 12-14, 19, 34-36, 38
X	EP 0 419 210 A (PFIZER) 27. März 1991 (1991-03-27)  siehe Anspruch 1, Formel I und Formel IV und die Beispiele, insbesondere Beispiel 22  --- -/--	1-8, 12-14, 34-36, 38

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Oktober 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 694 535 A (LILLY CO ELI) 31. Januar 1996 (1996-01-31) siehe Formel I, definitionen von R1,R2 und R3 als heterocyclicalkoxy, phenylalkoxy und naphthylalkoxy und Seite 62-63 ---	1,35,36, 38
P,X	WO 03 004488 A (CHIRON CORP ;MCBRIDE CHRIS (US); MCCREA BILL (US); PECCHI SABINA ( ) 16. Januar 2003 (2003-01-16)  siehe Formel I und inter alia Beispiele 130-134,137-140, ---	1-8, 12-16, 19, 34-36,38
X	WO 02 22598 A (WERNETTE HAMMOND MARY ELLEN ;CHIRON CORP (US); HARRIS ALEX (US); J) 21. März 2002 (2002-03-21)  siehe Beispiel 144 und Formel I ---	1,2,8,9, 12-16, 19, 34-36,38
A	WO 95 07263 A (SCHERING AG ;KUHNKE JOACHIM (DE); ECKLE EMIL (DE); THIERAUCH KARL) 16. März 1995 (1995-03-16) das ganze Dokument ---	1-38
A	US 5 849 759 A (ZHAO ZUCHUN ET AL) 15. Dezember 1998 (1998-12-15) das ganze Dokument ---	1-38
X	WO 00 71508 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-38



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/07180

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4, 9-19, 23, 27, 31-38 (teilweise)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-4,9-19,23,27,31-38 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-4,10-19,23-27,31-38 (teilweise) beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen worin D durch Hal substituiert ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Intern. Anzeichen

PCT/EP 03/07180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0419210	A	27-03-1991	JP	1876018 C	07-10-1994
			JP	3109378 A	09-05-1991
			JP	6000759 B	05-01-1994
			AT	113586 T	15-11-1994
			CA	2025849 A1	23-03-1991
			DE	69013836 D1	08-12-1994
			DE	69013836 T2	23-03-1995
			DK	419210 T3	09-01-1995
			EP	0419210 A1	27-03-1991
			ES	2062395 T3	16-12-1994
			IE	903408 A1	10-04-1991
			PT	95371 A	22-05-1991
			US	5141950 A	25-08-1992
EP 0694535	A	31-01-1996	AU	1765695 A	09-11-1995
			BR	9501770 A	21-11-1995
			CA	2148053 A1	30-10-1995
			CN	1113236 A	13-12-1995
			CZ	9501047 A3	14-02-1996
			EP	0694535 A1	31-01-1996
			FI	952064 A	30-10-1995
			HU	70637 A2	30-10-1995
			JP	8109169 A	30-04-1996
			NO	951613 A	30-10-1995
			NZ	270985 A	24-06-1997
			PL	308334 A1	30-10-1995
			ZA	9503311 A	24-10-1996
WO 03004488	A	16-01-2003	WO	03004488 A1	16-01-2003
WO 0222598	A	21-03-2002	AU	9327501 A	26-03-2002
			CA	2421120 A1	21-03-2002
			CZ	20030683 A3	13-08-2003
			EP	1317442 A1	11-06-2003
			NO	20031097 A	25-03-2003
			WO	0222598 A1	21-03-2002
			US	2003028018 A1	06-02-2003
			US	2003158224 A1	21-08-2003
			US	2002107392 A1	08-08-2002
WO 9507263	A	16-03-1995	DE	4330959 A1	16-03-1995
			WO	9507263 A1	16-03-1995
US 5849759	A	15-12-1998	AT	215371 T	15-04-2002
			AU	700894 B2	14-01-1999
			AU	1395697 A	03-07-1997
			CN	1209062 A ,B	24-02-1999
			CZ	9801776 A3	16-09-1998
			DE	69620443 D1	08-05-2002
			DE	69620443 T2	28-11-2002
			DK	865281 T3	29-07-2002
			EP	0865281 A1	23-09-1998
			ES	2175179 T3	16-11-2002
			HU	9904066 A2	28-03-2000
			WO	9721437 A1	19-06-1997
			IL	124537 A	21-04-2002
			JP	2000502082 T	22-02-2000
			NO	982606 A	10-08-1998

## INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Internationale Anzeichen

PCT/EP 03/07180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5849759	A	NZ 325449 A	28-01-2000
		PL 327169 A1	23-11-1998
		PT 865281 T	30-09-2002
		SK 74698 A3	02-12-1998
		ZA 9610315 A	17-06-1997
WO 0071508	A 30-11-2000	AU 5041300 A	12-12-2000
		AU 5283800 A	12-12-2000
		AU 5723500 A	12-12-2000
		CA 2374650 A1	30-11-2000
		CA 2374793 A1	30-11-2000
		CA 2374947 A1	30-11-2000
		EP 1185508 A2	13-03-2002
		EP 1183235 A2	06-03-2002
		EP 1185509 A2	13-03-2002
		JP 2003500383 T	07-01-2003
		JP 2003500385 T	07-01-2003
		JP 2003500386 T	07-01-2003
		WO 0071510 A2	30-11-2000
		WO 0071511 A2	30-11-2000
		WO 0071508 A2	30-11-2000